Lane Medical Library

Aus der Universitäts-Kinderklinik Kiel (Direktor: Prof. Rominger).

Ueber die Blutzuckerwirkung der Leberextrakte

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität
zu Kiel

vorgelegt von
HEINRICH STÖCKER
aus Itzehoe

Rektoratsjahr: 1934/35
Referent: Prof. Dr. Rominger
Korreferent: Privatdozent Dr. Stockinger

Zum Druck genehmigt: Prof. Dr. Schröder, Dekan

PAUL EVERT, HAMBURG 33 / SPEZIALITÄT: WERKE UND DISSERTATIONEN

Nachdem 1926 Minot und Murphy die Lebertherapie einführten und 1930 Gänsslen durch Herstellung eines hochwertigen injizierbaren Leberextraktes diese Therapie wesentlich vervollkommnete, zeigte es sich bald, daß außer der antianämischen Wirkung der Leberpräparate auch ein Einfluß auf den Blutzuckerspiegel festzustellen war.

Bei der Durchsicht der Literatur über die Frage der Beeinflussung des Blutzuckers durch die Leberdarreichung fällt auf, daß die Art der Leberverabreichung von maßgeblichem Einfluß auf den Blutzuckergehalt zu sein scheint. Und zwar wurde meist die Beobachtung gemacht, daß perorale Leberzufuhr eine geringe Hypoglykämie hervorruft, daß dagegen Injektion von Leberextrakten eine Hyperglykämie verursacht. Daher ist ein deutlicher Unterschied zu sehen in den Untersuchungsergebnissen in der Zeit vor und nach der Entdeckung von injizierbaren Leberextrakten im Jahre 1930.

Als Gänsslen 1930 die günstigen Ergebnisse seines hochwertigen injizierbaren Leberextraktes auf die perniziöse Anämie veröffentlichte, beschrieb er auch die Wirkung dieses Präparates auf den Blutzucker. Es trat bei seinen Untersuchungen eine insulinähnliche Blutzuckersenkung nicht auf. Eher sah er bei Stoffwechsel-gesunden nach etwa 60 Minuten eine leichte Blutzucker-Steigerung. Gänsslen hatte aber trotzdem den Eindruck, daß in mancher Beziehung doch eine dem Insulin ähnliche Wirkung vorlag, vor allem im Hinblick auf die erfolgreichen Mastkuren mit seinem Leberpräparat.

Sehr eingehend haben sich Büttner und seine Mitarbeiter mit der Frage der Wirkung von antiperniziös wirkenden Leberpräparaten auf den Kohlehydrat-Stoffwechsel beschäftigt. Büttner fand keine Wirkung von peroral zugeführtem Leberextrakt auf den Blutzucker beim Menschen. Aber bei Injektion von eiweißfreiem „Hepatopson" wurde in 7 von 9 Fällen der Blutzucker deutlich gesteigert. Diese Steigerung wurde noch wesentlich deutlicher bei gleichzeitiger Gabe von 100 g Lävulose. Weiter entdeckte Büttner, daß bei totalem Choledochusverschluß auch per os zugeführter Leberextrakt den Blutzucker deutlich steigert, und schloß daraus, daß wohl die Leber irgendwie bei der Blutzuckersteigerung beteiligt ist. Um bei der Hyperglykämie durch Leberextrakte eine Adrenalinausschwemmung ausschalten zu können, exstirpierte Büttner bei seinen Versuchskaninchen die Nebennieren und vergiftete die Tiere mit Morphium. Durch die Morphiumvergiftung erreichte er eine vorübergehende Unterbrechung in der Adrenalinausscheidung des chromaffinen Systems. In dieser refraktären Phase be-

wirkten 3 ccm Hepatopson mit großer Regelmäßigkeit einen Anstieg des Blutzuckers. Er konnte also dadurch zeigen, daß die Hyperglykämie weder durch Adrenalin veranlaßt noch beeinflußt war.

Die blutzuckersteigernde Wirkung von Leberextrakten konnten Kähler und Riedel auf Grund ihrer Untersuchungen nicht bestätigen. Sie fanden weder bei Kaninchen noch beim Menschen einen Einfluß der injizierbaren Leberpräparate auf den Blutzucker. Allerdings war die Versuchsanordnung eine andere. Kähler und Riedel injizierten intravenös und untersuchten dann den Blutzucker nach 30 Minuten. Büttner stellte demgegenüber fest, daß bei intravenöser Injektion die Blutzuckererhöhung nach einer halben Stunde bereits wieder abgeklungen ist.

De Cura spritzte 10—30 Tage hindurch bei Meerschweinchen und weißen Ratten einen eiweiß-, fett- und lipoidfreien Leberextrakt. Es zeigte sich keine Veränderung des Blutzuckers, aber der Glykogengehalt der Leber sank deutlich.

Lucius fand bei 10 Versuchen an Kaninchen siebenmal eine völlig eindeutige Steigerung des Blutzuckers nach Leberextraktinjektion, bei zwei Tieren war die Steigerung nicht so ausgesprochen und nur einmal war keine Wirkung des Extraktes auf den Blutzucker zu bemerken. Die Größe der angewandten Dosis hatte bei diesen Versuchen keinen Einfluß auf die Blutzuckersteigerung. Auf Grund der Ergebnisse von Fontès und Thivolle, die Tryptophan und Histidin als antianämisch wirksam gefunden hatten, führte Lucius auch Versuche mit diesen Aminosäuren durch. Es zeigte sich nach Injektion von Tryptophan und Histidin eine Blutzuckersteigerung; sie war aber sehr viel weniger deutlich und viel unregelmäßiger als nach Injektion eines Leberextraktes. Auch bei diesen Aminosäuren war anscheinend die Größe der Dosis ohne Bedeutung, zumindest ging der Anstieg nicht parallel mit der Höhe der Dosis. Bei diesen Untersuchungen über die hyperglykämische Wirkung gewisser Aminosäuren zieht Lucius allerdings in Erwägung, ob nicht die Injektion als solche eine geringe Steigerung hervorruft und denkt dabei an Fesselungshyperglykämie und psychisch-nervöse Vorgänge. Auf Grund eigener Untersuchungsergebnisse und der anderer Autoren kommt Lucius zu dem Schluß, daß in der Leber ein blutzuckersteigerndes Inkret gebildet wird, und daß dieses Inkret durch die Injektion von Leberpräparaten mobilisiert wird. Er hält es nicht für wahrscheinlich, daß das antianämische und blutzuckersteigernde Prinzip identisch sind. Er hält es aber für möglich, daß die beiden Prinzipien eng aneinander gekoppelt sind.

Yen Tschen sah ebenfalls eine Hyperglykämie nach Injektion verschiedener Leberextrakte und fand, daß der Eiweißgehalt der Extrakte bei dieser Wirkung keine Rolle spielt, auch stellte er fest, daß die Menge der injizierten Präparate nur von geringem Einfluß auf die Blutzuckererhöhung ist. Er sieht es als nicht unwahrscheinlich an, daß die antianämische und blutzuckersteigernde Wirkung an ein noch hypothetisches gleiches Hormon gebunden sind. Auf die Berichte von Cohn und Minot hin kam Yen Tschen dazu, das wirksame Prinzip in den Leberextrakten durch Alkohol zu fällen. Er sah dabei, daß durch

eine Fällung mit 75prozentigem Alkohol die Blutzuckerwirkung der Leberextrakte wesentlich geringer wurde, während die Wirkung auf das Blutbild noch deutlich war. Durch Behandlung mit 90prozentigem Alkohol ist die blutzucker- und antianämische Wirkung der Leberpräparate aufgehoben. Aus der Tatsache, daß die die Hyperglykämie hervorrufende Substanz früher schwindet als die antianämisch wirkende, glaubt Yen Tschen keine Schlüsse ziehen zu können. Er hält es für möglich, daß eine geringe Menge der auf beides wirkenden Substanz noch einen Einfluß auf das Blutbild hat, auf den Blutzucker aber nicht mehr.

Eine Klärung der Frage, in welchem Zusammenhang die antianämische und blutzuckersteigernde Wirkung der injizierbaren Leberpräparate zueinander stehen, ist bislang nicht gelungen. Auch ist infolgedessen noch nicht geklärt, ob und inwieweit die Test-Methode für die antianämische Wirkung der Leberpräparate, die in der Hauptsache auf der blutzuckersteigernden Wirkung der Präparate beruht, richtig ist. Man weiß nicht, ob man eine auf beides wirkende Substanz testet oder zur Testung einen Stoff benutzt, der im Leberextrakt auch vorhanden ist, der aber mit der antianämischen Wirkung des Extraktes nichts zu tun hat.

Durch die Arbeiten von Rominger und Bomskov sind wir nun in der Lage, künstlich bei Ratten eine Anämie zu erzeugen, die der perniziösen Anämie beim Menschen gleicht.

Vorliegende Arbeit hat sich die Aufgabe gestellt, den Blutzuckerspiegel normaler und perniziöser Ratten vergleichend zu untersuchen. Weiter soll die Beeinflussung des Blutzuckerspiegels bei denselben Tieren nach Injektion von Leberextrakten geprüft werden. Schließlich war die Frage zu klären, ob ein Zusammenhang besteht zwischen antianämischer Wirkung der Leberextrakte und ihrer Wirkung auf den Blutzucker.

Diese Versuche waren an Kaninchen und an wachsenden Ratten ausgeführt. Der Blutzucker wurde bestimmt nach der Methode von Hagedorn-Jensen.

Zunächst einmal wurde an 40 jungen, gesunden Ratten der Nüchternblutzucker-Wert bestimmt, damit eine Vergleichsmöglichkeit zu den Blutzuckerwerten bei anämischen Ratten bestand. Es fanden sich folgende Ergebnisse:

127 mg%	120 mg%	101 mg%	129 mg%
134 mg%	137 mg%	128 mg%	130 mg%
133 mg%	150 mg%	85 mg%	129 mg%
131 mg%	126 mg%	101 mg%	127 mg%
132 mg%	146 mg%	135 mg%	131 mg%
127 mg%	150 mg%	137 mg%	131 mg%
139 mg%	120 mg%	135 mg%	153 mg%
146 mg%	117 mg%	124 mg%	91 mg%
128 mg%	110 mg%	151 mg%	145 mg%
85 mg%	139 mg%	128 mg%	134 mg%

Es fand sich dabei ein Durchschnittswert für den Nüchternblutzucker bei gesunden Ratten von:

130,6 mg%.

Der niedrigste Wert war 85 mg% und der und der höchste 153 mg%. Innerhalb einer Schwankungsbreite von 20 mg% über und unter dem Durchschnittswert lag der Blutzuckerspiegel bei 32 von 40 Tieren. Der Blutzuckergehalt bei Ratten ist nach diesen Ergebnissen meist höher als der des Menschen. Auch ist die Schwankungsbreite eine etwas größere.

Weiterhin wurde der Blutzuckerspiegel bei experimentell perniziösanämischen Ratten untersucht. Es interessierte zu wissen, ob und wie der Kohlehydrat-Stoffwechsel bei der Rattenperniziosa sich änderte, und ob im Verhalten des Blutzuckers ein Unterschied bestände zwischen einer experimentell hervorgerufenen primären und sekundären Anämie. Aggazotti hatte nämlich gefunden, daß ein steiler Blutzuckeranstieg einsetzt, wenn bei Hunden ein Blutverlust von 4% des Gesamtkörpergewichts erzeugt wurde. Auch Tachi fand eine Aderlaßhyperglykämie bei Entnahme von ¼ der Gesamtblutmenge und stellte fest, daß die Größe der Blutentnahme das Wesentliche bei Erzeugung dieser Hyperglykämie sei. Bei mehreren Aderlässen war die Menge des in kurzer Zeit entnommenen Blutes maßgebend. Vor allem war aber wichtig, den Blutzuckerspiegel bei perniziösen Ratten festzustellen, um später zu sehen, ob und welch ein Unterschied zwischen unbehandelten und mit Leberextrakt behandelten perniziösen Ratten besteht. Bei 14 verschieden stark anämischen Tieren ergab sich folgendes:

1. Erythr.:	2,9 Mill.		
Hgb.:	6,0 g	86	mg%
2. Erythr.:	2,7 Mill.		
Hgb.:	5,5 g	86	„
3. Erythr.:	2,6 Mill.		
Hgb.:	6,6 g	75	„
4. Erythr.:	2,6 Mill.		
Hgb.:	4,0 g	91	„
5. Erythr.:	3,1 Mill.		
Hgb.:	5,8 g	77	„
6. Erythr.:	2,3 Mill.		
Hgb.:	—	39	„
7. Erythr.:	3,6 Mill.		
Hgb.:	—	84	„
8. Erythr.:	2,4 Mill.		
Hgb.:	6,8 g	102	„
9. Erythr.:	3,8 Mill.		
Hgb.:	6,0 g	84	„
10. Erythr.:	3,4 Mill.		
Hgb.:	4,0 g	70	„
11. Erythr.:	3,2 Mill.		
Hgb.:	4.0 g	97	„

12. Erythr.:	2,2 Mill.		
Hgb.:	—	70	„
13. Erythr.:	2,2 Mill.		
Hgb.:	4.0 g	103	„
14. Erythr.:	2,5 Mill.		
Hgb.:	—	74	„

Der Durchschnittswert bei diesen 14 Fällen beträgt:

80,3 mg%.

Das sind rund 61 Prozent des bei gesunden Ratten gefundenen Durchschnittswertes. Nur zweimal wurden Werte von über 100 mg% gefunden, und zwar bei Ratte 8 102 mg%, und bei Ratte 13 103 mg%. Extrem niedrig war der Blutzucker bei Ratte 6 39 mg%. Das Tier stand kurz vor dem Exitus. Selbst wenn man von diesem Wert absieht, so ist doch sicher, daß der Blutzuckergehalt bei perniziösen Ratten wesentlich niedriger liegt als bei normalen. Es verhält sich also der Blutzucker bei der künstlichen Ratten-Perniziosa völlig anders als der Blutzucker nach einem großen Aderlaß. Bemerkenswert ist noch, daß der Abfall der Werte im roten Blutbild nicht immer parallel geht mit dem Abfall des Blutzuckerspiegels. Z. B. hat Ratte 8 bei 2,4 Mill. Erythr. 102 mg% Blutzucker und Ratte 14 bei 2,5 Mill. Erythr. nur 74 mg%, weiter z. B. Ratte 10 bei 3,4 Mill. Erythr. 70 mg%, Ratte 11 aber bei 3,2 Mill, Erythr. 97 mg% Blutzucker. Es tritt also bei der Erzeugung der künstlichen Perniziosa der verschiedenen Ratten verschieden schnell eine Störung im Kohlehydratstoffwechsel auf.

Weiterhin wurde nun die Wirkung eines injizierbaren Leberextraktes — verwendet wurde Campolon — auf den Blutzuckerspiegel von gesunden und perniziösen Ratten untersucht. Aus technischen Gründen mußte die Versuchsanordnung eine andere sein, als die von Yen Tschen u. a. benutzte. Yen Tschen konnte eine Blutzuckerkurve von einem Tier gewinnen. Das war aber bei diesen Versuchen an Ratten nicht möglich. Infolgedessen war hier die Versuchsanordnung folgende: Mehrere unter den gleichen Bedingungen aufgewachsene Ratten aus dem gleichen Wurf wurden zur selben Zeit nüchtern gesetzt. Von einem dieser Tiere wurde der Nüchternblutzucker bestimmt. Die anderen Tiere erhielten die gleiche Menge Campolon injiziert. Von diesen wurde nach verschieden langen Zeitintervallen der Blutzucker festgestellt. Dabei ergaben sich folgende Ergebnisse:

Blutz.	vor der Injektion	nach der Injektion von Campolon			
		35 Min.	60 Min.	90 Min.	
Ratte I	153mg%	218mg%	200mg%	170mg%	
		50 Min.	70 Min.	100 Min.	
Ratte II	145 „	204mg%	200mg%	175mg%	
		30 Min.	65 Min.	90 Min.	
Ratte III	147 „	172mg%	209mg%	175mg%	
		20 Min.	40 Min.	60 Min.	80 Min.
Ratte IV	93 „	167mg%	213mg%	162mg%	110mg%

Es zeigt sich, daß ausnahmslos der Blutzuckerwert der mit Campolon behandelten Tiere steigt, weiter, daß 30—65 Minuten nach der Injektion der Blutzuckerspiegel seinen Höhepunkt erreicht, und daß dann ein Abfall der Blutzuckerwerte beginnt. Wenn diese Blutzuckerkurven auch nicht so genau sein können wie die an Kaninchen gewonnenen, weil wahrscheinlich die Nüchternblutzuckerwerte dieser verschiedenen Tiere nicht immer gleich waren, so werden doch nach Campolon-Injektionen Blutzuckerwerte erreicht, wie sie bei 40 normalen Ratten nie gefunden wurden. Vor allem erlaubt aber die Regelmäßigkeit der nach Campolon-Injektion erreichten Hyperglykämie den Schluß, daß auch bei gesunden jungen Ratten eine Blutzuckersteigerung auftritt, wie sie andere Autoren am Kaninchen und Menschen gefunden haben. Es ist jedoch bemerkenswert, daß der Grad der erzeugten Hyperglykämie unabhängig von der injizierten Campolonmenge ein recht verschiedener ist. Bei einer Ratte z. B. zeigt sich ein Anstieg von 92 mg% auf 213 mg%, bei einer anderen von 145 mg% auf 204 mg%. Auch ist noch zu beachten, daß das Maximum der Blutzuckererhöhung zu recht unterschiedlichen Zeiten erreicht wurde. Zwischen Ratte 1 und Ratte 3 besteht ein Zeitunterschied von 35 Minuten. Nach diesen Versuchen an Ratten scheint es nicht zweckmäßig, diese Hyperglykämie zur Testung von Leberextrakten zu verwenden, denn das einzige, was bei diesen Versuchen regelmäßig eintrat, war die Hyperglykämie nach Campolon-Injektionen als solche, ihr Grad und die Schnelligkeit ihres Auftretens war aber sehr unterschiedlich. Es war immerhin möglich, daß die von Yen Tschen bei der Leberextrakttestung benutzten Kaninchen exakter reagierten als die hier verwendeten Ratten. Es wurden deshalb noch an Kaninchen nach der von Yen Tschen benutzten Versuchsanordnung Blutzuckerkurven bestimmt. Folgende Ergebnisse wurden gefunden:

	vor Injektion	nach der Injektion von 0,2ccm Campolon			
		30 Min.	60 Min.	120 Min.	180 Min.
Kaninchen I	141mg%	153mg%	162mg%	120mg%	116mg%
Kaninchen II	112 „	147 „	123 „	122 „	118 „

Es zeigt sich also auch bei diesen Versuchen an Kaninchen ein bedeutender Unterschied in dem Grad und in der Schnelligkeit des Auftretens der Hyperglykämie. Dieses Ergebnis stimmt überein mit dem von Lucius gefundenen. Man kommt also zu dem Schluß, daß eine Testung der antianämischen Wirksamkeit von Leberpräparaten mit Hilfe der Blutzuckersteigerung nach Leberextraktinjektion auf jeden Fall sehr ungenau ist. Yen Tschen benutzte als zweites zur Testung seiner Leberextrakte die Wirkung dieser Präparate auf das rote Blutbild normaler Kaninchen. Auf diese Methode soll später noch eingegangen werden.

Es wurden nun Untersuchungen angestellt, ob und wie der Blutzuckerspiegel perniziös-anämischer Ratten auf Leberextraktinjektionen

reagiert. Diese Untersuchungen waren insofern schwieriger, weil es nicht gelang, zur selben Zeit aus dem gleichen Wurf mehrere gleich anämische Tiere zu bekommen, weil entweder der Grad der Anämie unterschiedlich war, oder die Geschwistertiere vorher starben. Folgende Werte wurden gefunden:

1.	Erythr.: 3,3 Mill. injiziert 0,2 ccm Campolon 20 Minuten nach Injektion	190mg%
2.	Erythr.: 2,8 Mill. injiziert 0,2 ccm Campalon 23 Minuten nach Injektion	146 „
3.	Erythr.: 1,4 Mill. injiziert 0,3 ccm Campolon 30 Minuten nach Injektion	200 „
4.	Erythr.: 3,1 Mill. injiziert 0,3 ccm Campolon 20 Minuten nach Injektion	240 „
5.	Erythr.: 3,2 Mill. injiziert 0,2 ccm Campolon 35 Minuten nach Injektion	135 „

Es zeigen sich auch bei den anämischen Ratten nach Campoloninjektionen wesentlich höhere Werte als bei anämischen Tieren, die nicht mit Campolon behandelt waren. Und zwar lagen alle Werte höher als der Durchschnittswert für den nüchternen Blutzucker gesunder Ratten. 3mal wurde auch der bei gesunden Ratten gefundene Höchstwert weit übertroffen; und zwar bei Ratte 1, 3, 4. Bei Ratte 4 wurde 20 Minuten nach Injektion von 0,3 ccm Campolon ein Blutzuckerwert von 240 mg% erreicht. Das ist eine Hyperglykämie, wie sie bei normalen Ratten nach Campolon-Injektion nie gefunden wurde. Auch ist auffallend, daß die Blutzuckersteigerung sehr früh auftritt. Das alles spricht dafür, daß der Blutzuckerspiegel bei anämischen Ratten sehr labil ist. Diese Labilität geht aber nicht immer parallel mit dem Grad der Anämie. Auch aus diesen Versuchen ist der Schluß berechtigt, daß eine Störung und die damit verbundene Labilität im Kohlehydratstoffwechsel von anämischen Ratten bei den verschiedenen Tieren bei einem verschieden hohen Grad der Anämie auftritt.

Weiterhin wurden noch 2 Campolonextrakte untersucht, die bereits nach der Methode von Rominger und Bomskov auf die antianämische Wirksamkeit geprüft waren.

Von besonderem Interesse war ein unter bestimmten Bedingungen mit Phosphor-Wolfram-Säure gewonnener Campolonextrakt. Dieser Extrakt hat eine eindeutige antianämische Wirkung. Die Wirkung dieses Extraktes auf den Blutzucker wurde an Kaninchen geprüft. Die Ergebnisse zeigt folgende Tabelle:

	vor Injektion	nach Injektion von 0,2ccm des Extraktes			
		30 Min.	60 Min.	120 Min.	180 Min.
Kaninchen I	145mg%	152mg%	151mg%	135mg%	130mg%
		35 Min.	65 Min.	120 Min.	180 Min.
Kaninchen II	147 „	145mg%	137mg%	135mg%	135mg%
		30 Min.	60 Min.	120 Min.	180 Min.
Kaninchen III	136 „	142mg%	125mg%	137mg%	130mg%
		30 Min.	70 Min.	120 Min.	180 Min.
Kaninchen IV	121 „	124mg%	115mg%	121mg%	115mg%
		30 Min.	60 Min.	120 Min.	180 Min.
Kaninchen V	85 „	88mg%	97mg%	94mg%	96mg%

Eine wesentliche Blutzuckersteigerung war in keinem Fall zu finden. In den Fällen, in denen eine geringe Steigerung auftrat, lag diese innerhalb der durch Fehlergrenze und normale Tagesschwankungen im Blutzuckerspiegel bedingten Schwankungsbreite. Es ist also dieser Extrakt ohne hyperglykämische Wirkung. Aus dieser Tatsache ergibt sich der Schluß, daß sicherlich antianämische und blutzuckersteigernde Wirkung nicht an die gleiche Substanz gebunden sind, daß vielmehr durch Behandlung mit Phosphor-Wolfram-Säure die Blutzuckerwirkung verschwindet, während die antianämische Wirkung voll erhalten bleibt.

Als Letztes wurde eine Alkohol-Fällung des Campolons auf ihre Blutzuckerwirkung untersucht. Die antianämische Wirkung war sehr gering, die Wirkung auf den Blutzuckerspiegel aber deutlich. Folgende Tabelle zeigt die durch diese Alkoholfällung hervorgerufene Wirkung:

	vor Injektion	nach Injektion v. 0,2ccm der Alkohol-Füllung			
		20 Min.	60 Min.	120 Min.	190 Min.
Kaninchen I	131mg%	149mg%	140mg%	204mg%	190mg%
		20 Min.	60 Min.	120 Min.	180 Min.
Kaninchen II	128 „	139 „	176 „	132 „	138 „

Es scheint dies in einem Gegensatz zu dem vom Yen Tschen gefundenen Ergebnis zu stehen. Yen Tschen sah nämlich bei seinen Alkohol-Fällungen, daß die Blutzuckerwirkung aus dem Leberextrakt früher schwand, als die antianämische. Das ist wohl einmal dadurch erklärt, daß die Art der Fällung eine andere ist. Weiter ist aber bemerkenswert, daß Yen Tschen die antianämische Wirkung seiner Substanzen an ihrer Wirkung auf die Erythr., den Hgb.-Gehalt und Reticulocyten bei gesunden Kaninchen prüfte, daß hier die antiperniziöse Wirkung aber an perniziösen Ratten untersucht wurde. Ob in Yen Tschens Präparat wirklich eine antiperniziöse Komponente vorhanden war, ist zu bezweifeln; denn die von diesem Autor verwendete Testungsmethode ist zumindest als sehr unsicher anzusehen. Es geht dies aus Untersuchungen hervor, die zeigen, daß die Wirkung einer sicher antiperniziös wirksamen Substanz auf das rote Blutbild bei Kaninchen eine recht unterschiedliche ist.

Es wurden an 4 Kaninchen über längere Zeit Erythr., Hgb. und Reticulocyten nach Injektion des gleichen Phosphor-Wolfram-Säure-

Extraktes verfolgt. Es fanden sich bei den vier Tieren folgende Ergebnisse:

Kaninchen I	vor Injektion	Tag nach der Injektion		
		2.	4.	6.
Reticulocyten auf 100	1,4	4	3,8	3,8
Erythrocyten (Zahl der Mill.) . .	6,1	6,0	5,2	5,8
Hgb. in gr.	13	12,2	12,2	12,6

Kaninchen II	vor Injektion	Tag nach der Injektion		
		3.	5.	7.
Reticulocyten auf 100	0,9	1,5	1,8	3,4
Erythrocyten (Zahl der Mill.) . .	6,6	6,6	6.6	6,5
Hgb. in gr.	14,0	12,0	11,6	12,0

Kaninchen III	vor Injektion	Tag nach der Injektion		
		2.	4.	6.
Reticulocyten auf 100	1,7	3,7	2,0	3,7
Erythrocyten (Zahl der Mill.) . .	5,5	5,5	5,2	5,5
Hgb. in gr.	13,0	12,4	11,6	11,4

Kaninchen IV	vor Injektion	Tag nach der Injektion	
		2.	4.
Reticulocyten auf 100	1,0	0,0	3,7
Erythrocyten (Zahl der Mill.) . .	5,7	5,0	4,7
Hgb. in gr.	12,4	11,6	10,7

Einigermaßen konstant tritt eine Senkung des Hgb. auf. Bei den Erythr. ist 2mal eine leichte Senkung zu bemerken, 2mal bleibt aber auch die Erythr.-Zahl gleich. Auch in der Wirkung des Extraktes auf die Reticulocyten ist eine Gesetzmäßigkeit nicht zu erkennen. Diese Ergebnisse sind also derart, daß man mit ihrer Hilfe die Testung einer antiperniziös-wirkenden Substanz nicht durchführen kann.

Es hängen deshalb die Veränderungen, die Yen Tschen nach Leberextraktinjektionen im Blutbild von gesunden Kaninchen sah, nicht mit der antianämischen wirksamen Substanz in der Leber zusammen. Aus diesem Grunde ist der Schluß zu ziehen, daß auch eine Testung, die auf diesen Veränderungen im roten Blutbild von Kaninchen beruht, nicht richtig ist. Aber auch die zur Testung von antiperniziös-wirkenden Substanzen benutzte Hyperglykämie nach Leberextraktinjektionen ist nicht brauchbar, einmal, weil das Auftreten der maximalen Hyperglykämie zeitlich und graduell recht unterschiedlich ist, vor allem aber, weil gezeigt werden konnte, daß die Blutzuckersteigerung nicht von der antiperniziös-wirkenden Substanz hervorgerufen wird, sondern von einem anderen Stoff, der durch Phosphor-Wolfram-Säure Fällung von ihr zu trennen ist.

Zusammenfassung:

1. Der Blutzuckergehalt gesunder Ratten liegt höher als beim Menschen. Auch ist die Schwankungsbreite eine etwas größere.
2. Der Blutzuckergehalt bei perniziös-anämischen Ratten liegt wesentlich niedriger als bei gesunden Tieren.
3. Der Blutzucker von gesunden und perniziösen Ratten reagiert auf Leberextrakt-Injektionen gleich. In beiden Fällen tritt nach der Injektion eine Hyperglykämie auf. Das Auftreten der maximalen Hyperglykämie ist graduell und zeitlich nicht konstant.
4. Der von Bomskov durch Phosphor-Wolfram-Säure Fällung gewonnene, sicher antiperniziös-wirksame Campolonextrakt wirkt nicht auf den Blutzucker gesunder Kaninchen.
5. Ein nur gering antiperniziös-wirksamer durch Alkohol Fällung des Campolons gewonnener Extrakt ruft eine deutliche Hyperglykämie hervor.
6. Daraus geht hervor, daß die Blutzuckerwirkung der Leberextrakte nicht an die antiperniziös wirkende Substanz gebunden ist.

Literatur.

1. *Gänsslen:* Klin. Wochenschr. 1930, II, S. 2099.
2. *Inaba:* Journ. of biophysies 1927 Bd. 2, Nr. 1, S. XLVI—XLVII.
3. *Adlersberg* und *Gottsegen:* Nanny—Schmiedebergs Arch. 142, 323.
4. *Shinmen* und *Masum:* Scient. reports from the government inst. f. infect. dis. Tokyo Bd. 5, S. 423—436.
5. *Blotner* und *Murphy:* J. amer. med. Assoc. 92, 1332—1336.
6. *Büttner:* Klin. Wochenschr. 1932, II, 1218.
7. *Kähler* und *Riedel:* Klin. Wochenschr. 1933, I, 151.
8. *Büttner:* Klin. Wochenschr. 1933, I, 152.
9. *De Cara:* Boll. Soc. ital. Biol. sper. 7, 344—346.
10. *Lucius:* Dissertation, Gießen 1932.
11. *Yen Tschen:* Dissertation, Gießen 1932.
12. *Rominger* und *Bomskov:* Zeitschr. für die gesamte exper. Med., 1933, Bd. 89, S. 786—803.
13. *Aggozotti:* Boll. Soc. ital. Biol. sper. 2, H. 7, S. 863—869.
14. *Tachi:* Tokuhn. journ. of exper. med. Jg. 10, Nr. 1—2, S. 96—176.

Herrn Prof. Dr. Rominger spreche ich für die Überlassung der Arbeit meinen verbindlichsten Dank aus.

Herrn Dr. chem. Bomskov bin ich zu großem Dank verpflichtet für die wertvollen Anregungen und für die bereitwillige Unterstützung bei der Ausführung der Arbeit.

Lebenslauf.

Am 21. 10. 1909 wurde ich, Heinrich Stöcker, in Itzehoe (Holstein) geboren. Bis zur Obersekundareife besuchte ich die Kaiser-Karl Schule in Itzehoe und dann 3 Jahre lang die Oberrealschule in Altona. Dort bestand ich Ostern 1929 die Reifeprüfung. Seit dem Sommersemester 1929 studiere ich Medizin, und zwar war ich 3 Semester in Tübingen und 2 Semester in Kiel, wo ich Ende Sommersemester 1931 die ärztliche Vorprüfung bestand. Dann studierte ich ein Semester in Hamburg und ein Semester in Graz, seit dem Wintersemester 1932/33 bin ich wieder in Kiel immatrikuliert.